



特 許 願

昭和48年9月25日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

シベンゾアゼシン誘導体の製造法

2. 発明者

ニシノミヤシカワヒガシヨウ
兵庫県西宮市川東町6の10
ナガタ ワタル
永田 亘

3. 特許出願人 郵便番号 541

大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

(192) 堀野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区鷺洲上2丁目47番地

堀野義製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)

弁理士(6703) 岩 崎 光

5. 添付書類の目録

- | | |
|-------------|-----|
| (1) 明 細 書 | / 通 |
| (2) 委 任 状 | / 通 |
| (3) 願 書 副 本 | / 通 |
| (4) 図 面 | / 通 |

明 細 書

1. 発明の名称

シベンゾアゼシン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

化合物(II)と化合物(III)を反応させて化合物(IV)とし、これにアシル化剤を反応させて化合物(V)とし、これをビシュラー・ナピエラルスキー反応に付して化合物(VI)とし、これを還元反応および要すれば水解反応に付して化合物(VII)とし、これをホルムアルデヒドまたはこれと等価の反応性誘導体と反応させて化合物(VIII)とし、これにアルキル化剤を反応させて化合物(IX)とし、これを脱ハロゲン化反応に付して化合物(X)とし、これをN-アルキル化反応に付して化合物(XI)とし、これをホフマン分解反応および還元反応またはアルカリ金属とアンモニアによる還元反応に付して化合物(I)とすることを特徴とするシベンゾアゼシン誘導体の製造法(但し、各化合物の番号は図面に示した化合物の番号に対応し、R'は水素原子または低級アルキル基、R²、

①9 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 50-58087

④3公開日 昭50.(1975) 5 20

②1特願昭 48-107691

②2出願日 昭48.(1973) 9.25

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 7012 21

7169 44 6850 21

6910 44

⑤2日本分類

16 E53

30 C0

6 B3

6 C2

⑤1 Int.Cl²

C07D225/08//

A61K 31/395

R³およびR⁴はそれぞれ低級アルキル基を表わし、
XおよびX'はハロゲン原子、Acyl はアシル基、
Ph はフェニル基を表わす)

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬動物薬として有用なシベンゾアゼシン誘導体の製造法に関し、その要旨は図面に示した一般式に従って説明すると次のごとくである。

本発明方法の目的物質は一般式(I)で表わされる5, 6, 7, 8, 13, 14-ヘキサヒドロジベンゾ[c, g]アゼシン骨格を基本骨格として有する化合物で、一般式(II)で表わされる公知のフェニル酢酸誘導体およびm-ベンジルオキシフェネチルアミン(III)から7工程を経て製造される。即ち、フェニル酢酸誘導体(II)とm-ベンジルオキシフェネチルアミン(III)を反応させてアミド(IV)とし(第1工程)、これにアシル化剤を反応させてアシル誘導体(V)とし(第2工程)、これをビシュラー・ナピエラルスキー(Bischler-Napieralsky)反応に付してジヒドロイソキノリン誘導体(VI)とし(第3工程)、

これを還元反応および要すれば水解反応に付してテトラヒドロイソキノリン誘導体(VII)とし(第4工程)、これをホルムアルデヒドまたはこれと等価の反応性誘導体と反応させてジベンゾキノリジン誘導体(VIII)とし(第5工程)これにアルキル化剤を反応させて9、10-ジアルコキシ誘導体(K)とし(第6工程)、これを脱ハロゲン化反応に付して脱ハロゲン誘導体(X)とし(第7工程)、これをN-アルキル化反応に付してN-アルキルジベンゾキノリジニウム誘導体(XI)とし(第8工程)、これをホフマン(Hofmann)分解反応および還元反応またはアルカリ金属とアンモニアによる還元反応に付して目的化合物(I)とする(第9工程)(但し、各化合物の番号は図面に示した化合物の番号に対応し、R'は水素原子または低級アルキル基、R²、R³およびR⁴はそれぞれ低級アルキル基を表わし、XおよびX'はハロゲン原子を、Acyl はアシル基を、Ph はフェニル基をそれぞれ表わす。)

上記反応工程において、R'、R、R³およびR⁴と

して表わされる低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが挙げられる。また、XおよびX'として表わされるハロゲン原子の具体例としては、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

本発明方法に使用される原料物質(II)および(III)はいずれも公知^{物質}であり、前者フェニル酢酸誘導体(II)はイソバニリンから、また後者m-ベンジルオキシフェネチルアミン(III)はm-ヒドロキシベンズアルデヒドから容易に製造することができる[Grew and Fischer, Chem. Ber., 96, 1520(1963); Gibson, Prenton and Walthew, J. Chem. Soc. (C), 2234(1970); 亀谷、特公昭47-21114]。

上述のごとく、本発明方法目的化合物(I)は上記原料物質(II)および(III)から9工程を経て製造されるが、以下にその各工程につき詳述する。

第1工程

フェニル酢酸誘導体(II)とm-ベンジルオキ

シフェネチルアミン(III)との反応は公知の方法に従って容易に達成される。例えば両化合物(II)および(III)を溶媒の存在下または不存在下に数時間加熱する。反応溶媒は特に必要としないが、反応の後処理、反応温度の制御などを意図して、一般有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グライム、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを使用するのは差支えない。

第2工程

前工程で得られるアミド(IV)の遊離の水酸基をアシル化してアシル誘導体(V)とする。この工程で導入されるアシル基は、次工程ビジュラー・ナピエラルスキー反応に際して必要な保護基であり、しかも第5工程に先立ってベンジル保護基と区別して選択的に解離し得るものとして適切な保護基である。反応は通常フェノールのアシル化反応の条件に従って行えばよく、アシル化試薬としてはハロゲン化アシル(例えば塩化アセチル、

塩化プロピオニル、塩化ベンゾイルなど)、酸無水物(例えば無水酢酸など)、あるいは混合酸無水物(例えば酢酸とギ酸の混合無水物、酢酸とプロピオン酸の混合無水物など)が使用し得る。反応溶媒としてはピリジンが特に好ましいが、他の有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどとトリエチルアミンのような有機塩基を組合わせて用いてもよい。反応は通常室温で進行する。

第3工程

前工程で得られるベンゾイル誘導体(V)をビジュラー・ナピエラルスキー反応に付してジヒドロイソキノリン誘導体(VI)とする。この工程ではβ-フェニルエチルアミド(V)を脱水剤と処理して脱水縮合閉環せしめるもので、反応は公知の方法に従って行えばよい[Whaley and Govindachari, Organic Reactions, 6, 44(1951)]。脱水剤としてはオキシ塩化リン、五塩化リン、五酸化リン、ポリリン酸、無水塩化亜鉛など通常の脱水剤が使用可能であり、反応溶

媒としてはベンゼン、トルエンなどの非プロトン性溶媒が好ましい。反応は通常加熱還流下に行う。

第4工程

前工程で得られるジヒドロイソキノリン誘導体(VI)を還元反応および要すれば水解反応に付してテトラヒドロイソキノリン誘導体(VII)とする。この工程の還元反応はジヒドロイソキノリン環のC=N結合を飽和のC-N結合とするもので、還元剤として水系化錯金属化合物、特にホウ素化合物、例えば水系化ホウ素リチウム、水系化ホウ素ナトリウム、水系化ホウ素カリウム、水系化ホウ素亜鉛、水系化ホウ素アンモニウム、水系化ホウ素ナトリウムニトリルなどを使用するのが好ましい。反応条件はそれぞれの還元剤に応じて公知の方法に従って設定すればよいが、還元条件によってはアシル保護基が同時に開裂脱離することもある。通常比較的弱い還元条件で反応を行つた場合には、アシル保護基がそのまま残っているため、塩基性の条件下で通常のエステル水解反応に付し、アシル保護基を脱離して遊離の水酸基を再生させ

る。この遊離の水酸基の存在は、次工程でジベンゾキノリジン環を形成させるための必須の要件であり、この水酸基が保護されている場合には反応は進行しない。

第5工程

前工程で得られるテトラヒドロイソキノリン誘導体(VII)をホルムアルデヒドまたはこれと等価の反応性誘導体と反応させてジベンゾキノリジン誘導体(VIII)とする。この工程の反応はいわゆるピクテ・スペングラー(Pictet-Spengler)のイソキノリン合成法に従って行えばよく〔Whaley and Govindachari, Organic Reactions, 6, 151 (1951)〕、上述ホルムアルデヒドと等価の反応性誘導体とはホルマリン、パラホルムアルデヒドなどを意味する。反応は通常酸触媒、例えば塩酸、硫酸などの存在下に加熱して行う。この工程においては上述のごとく、反応に關与するフェニル基上の5位遊離水酸基および2位のハロゲン原子(生成するジベンゾキノリジン環で表わせば、それぞれ7位および12位に相当)の存

在が必須の要件であり、水酸基が保護されている場合には2位にハロゲン原子が存在しても反応は起らず、また水酸基が遊離のものである場合でも2位にハロゲン原子が存在しなければ、2位の側での閉環反応が優先し、目的の6位の側での閉環反応が阻害されてしまう。従つて、2位ハロゲン原子は2位の側での閉環反応の生起を防止する役割を有し、5位水酸基は6位を活性化して閉環反応を生起し易くする役割を有する。

第6工程

前工程で得られるジベンゾキノリジン誘導体(VIII)の7位水酸基をアルキル化して9,10-ジアルコキシ誘導体(IX)とする。この工程のアルキル化反応は通常フェノール性水酸基のアルキル化反応の条件に従って行えばよく、例えばアルキル化剤としてシアゾメタン、シアゾエタンなどのシアゾアルカン類、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸などのジアルキル硫酸類が好ましく使用される。

第7工程

前工程で得られる9,10-ジアルコキシ誘導体(IX)を脱ハロゲン化反応に付して脱ハロゲン誘導体(X)とする。この工程においては3位ベンジル保護基を損わずに、選択的にハロゲン原子のみを除去するために、公知の脱ハロゲン化法の中、水系化アルミニウムリチウムあるいはそれと等価の還元剤による脱ハロゲン化法が好ましく適用される。水系化アルミニウムリチウムと等価の還元剤とは水系化アルミニウムリチウムのアルコキシ誘導体、具体的には水系化ジエトキシアルミニウムリチウム、水系化トリエトキシアルミニウムリチウム、水系化トリ-tert-ブトキシアルミニウムリチウムなどを意味する。反応は無水の条件下、エーテル、テトラヒドロフラン、グライムなどのエーテル系溶媒中、加熱還流下に行う。

第8工程

前工程で得られる脱ハロゲン誘導体(X)をN-アルキル化反応に付してN-アルキルジベンゾキノリジニウム誘導体(XI)とする。この工程の反応は通常のN-アルキル化反応の常法に従い、

例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化イソプロピルなどのハロゲン化アルキルと反応させることで容易に達成される。

第9工程

最終工程では前工程で得られるN-アルキルジベンゾキノリジニウム誘導体(XI)をホフマン分解反応および還元反応、あるいはアルカリ金属とアンモニアによる還元反応に付して、最終目的化合物ジベンゾアゼシン誘導体(I)とする。

ホフマン分解反応を経由する工程においては、一般式(XII)で示されるごとき1,3,4-デヒドロ中間体が得られるので、この1,3,4-不飽和結合を還元して目的化合物(I)とする。化合物(XI)のホフマン分解反応は常法に従って行えばよく、例えば化合物(XI)におけるハロゲンイオンX⁻を水酸化イオンOH⁻と置き換え、得られる四級アンモニウムヒドロキシドを分解反応に付すと中間体(XII)が得られる。ハロゲンイオンを水酸化イオンと置き換えるには、化合物(XI)を極性溶媒(例えばメタノール、エタノール、

プロパノール、エチレングリコール)中、酸化銀と加熱下に処理する。次いで得られる水酸化イオン置換体を分解反応に付すと中間体(XII)が得られる。本発明方法においては特にこの分解反応をジメチルスルホキシド中、室温で行うのがよい。得られる中間体(XII)の1,3,4-不飽和結合の還元は、常法により、例えば白金触媒、パラジウム触媒、ニッケル触媒などの存在下に行われる接触還元、あるいはリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属と液体アンモニアとにより行われるいわゆるバーチ(Birch)還元法により容易に達成される。

アルカリ金属とアンモニアによる還元反応によりC-N結合を開裂するときは、常法により次のごとく行う。反応は通常、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属の存在下、アンモニアの沸点(-33℃)付近、あるいはそれ以下の低温で行う。この反応を行うに当つては補助溶媒としてエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グライムなどの非プロトン性溶媒を使用する

のがよく、通常は液体アンモニア中に過剰量のアルカリ金属をとかした後に、上述の補助溶媒を加える。過剰のアルカリ金属は反応終了後に塩化アンモニウムを加えて処理するのがよい。

以上、各工程の反応操作につき述べたが、これら各工程の生成物は各工程ごとに分離精製して次工程に使用してもよいし、反応後直ちに次工程に使用してもよい。各工程での生成物の分離精製は通常の化学操作手段、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィーなどにより行えばよい。

本発明方法により得られるジベンゾアゼシン誘導体(I)は新規化合物であり、それ自身著明な鎮痛作用、鎮静作用、麻酔作用などの中枢神経抑制作用を示し、医薬、動物薬として有用である。

以下に本発明方法の実施例を示す。

実施例

2-ブロム-5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル酢酸メチルエステル1.15gとm-ベンジロキシフェネチルアミン0.87gの混合物を攪拌下に120℃で4時間加熱する。冷後、反応混

合物をクロロホルムにとかし、2N塩酸、2N水酸化ナトリウム、水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去すると1.3gの粗結晶が得られる。これを塩化メチレン-エーテルより再結晶するとmp 124~125℃のN-(3-ベンジルオキシフェネチル)-2-ブロム-5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルアセトアミド0.9gが得られる。

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3536, 3430, 1664 cm^{-1} 。

上記アセトアミド240mgを無水ピリジン2mlにとかし、これに塩化ベンゾイル88μgを加えて室温に一夜放置する。次いで水5滴を加え室温で25時間放置した後、エーテル-塩化メチレン(2:1)で抽出し、抽出液を2N塩酸、水、2N水酸化ナトリウム、水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去すると304mgの粗結晶が得られる。これをエーテル-塩化メチレンから再結晶するとmp 117~119℃のN-(3-ベンジルオキシフェネチル)-5-ベンゾイルオキシ-2-ブロム-4-メトキシフェニルアセトアミド27mgが得られる。IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3433, 1745, 1667 cm^{-1} 。

上記ベンゾイルオキシアセトアミド320gを無水ベンゼン8mlにとかし、これにオキシ塩化リン0.4mlを加えて1時間加熱還流する。冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性とした後、エーテル-塩化メチレン(3:1)で抽出する。抽出液を減圧下に濃縮すると368gの残渣[1-(3-ベンゾイルオキシ-2-ブロム-4-メトキシベンジル)-6-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン]が得られる。

これをテトラヒドロフラン10mlにとかし、水0.5mlを加えた後、水素化ホウ素ナトリウム180gを1時間を要して加え、室温に一夜放置する。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで抽出後、抽出液を水洗、芒硝乾燥、減圧濃縮すると326gの残渣が得られる。これを2N水酸化ナトリウム2.5mlとメタノール10mlの混液にとかし、2時間加熱還流する。次いで反応液を減圧濃縮した後、塩化アンモニウム水溶液を加えてアンモニアアルカリ性とし、クロロホルム-メタノール(9:1)

で抽出すれば270gの1-(2-ブロム-5-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-6-ベンジルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンが粗製物として得られる。

この粗製物580gに37%ホルムアルデヒド5ml、水5ml、濃塩酸2滴およびメタノール2mlを加えて2.5時間加熱還流する。冷後、反応液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とした後クロロホルムで抽出し、抽出液を減圧下に濃縮すると458gの残渣が得られる。これを薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、ベンゼン-メタノール=4:1)により精製した後、エタノールより再結晶すればmp155~156°Cの3-ベンジルオキシ-1-2-ブロム-9-ヒドロキシ-10-メトキシ-5,6,13,13a-テトラヒドロ-8H-ジベンゾ[a,g]キノリジン157gが得られる。IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3540, 2838, 2806, 2761, 1612 cm^{-1} 。元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NBr}$ として計算値(%): C 64.38; H 5.19; N 3.00。実験値(%): C 64.38;

H 5.45; N 2.78。

このテトラヒドロジベンゾキノリジン120gをテトラヒドロフラン5mlおよびメタノール1mlにとかし、シアゾメタンと反応させた後、溶媒を留去すると133gの3-ベンジルオキシ-1-2-ブロム-9,10-ジメトキシ-5,6,13,13a-テトラヒドロ-8H-ジベンゾ[a,g]キノリジンが粗製物として得られる。

このジメトキシ誘導体56gを無水テトラヒドロフラン2.5mlにとかし、水素化アルミニウムリチウム50mlを加えて5.5時間加熱還流する。冷後、反応混合物をアンモニアアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出、溶媒を留去すれば40gの脱ブロム体、即ち3-ベンジルオキシ-9,10-ジメトキシ-5,6,13,13a-テトラヒドロ-8H-ジベンゾ[a,g]キノリジンが粗製物として得られる。

この脱ブロム体100gをヨウ化メチル0.4ml、無水メタノール1mlおよび無水ベンゼン1mlからなる混液にとかし、室温に一夜放置する。反応混

合物を減圧下に蒸発乾固して得られる残渣[3-ベンジルオキシ-9,10-ジメトキシ-7-メチル-5,6,7,8,13,13a-ヘキサヒドロジベンゾ[a,g]キノリジニウム・ブロミド]をメタノール1.5mlにとかし、これに硝酸銀8.5gより調製した酸化銀を加えて20分間加熱還流する。反応液を濾過して固形物を除去し、固形物はメタノールで洗浄して洗液と濾液を合する。濾液を減圧乾固し、得られる残渣を無水ジメチルスルホキシド1mlにとかし、室温に20分間放置した後、氷水に注ぎ、ベンゼン、次いで塩化メチレンで抽出する。抽出液を減圧下に濃縮すれば102gの残渣[10-ベンジルオキシ-3,4-ジメトキシ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロジベンゾ[c,g]アゼシン]が得られる。

これを無水テトラヒドロフラン2mlおよび無水tert-ブタノール0.2mlの混液にとかし、あらかじめ調製したリチウム60gと液体アンモニア10mlとの溶液に加えて、-73°Cで1.5時間攪

拌する。アンモニアを蒸散させて得られる残渣を、飽和塩化アンモニウム水溶液でアンモニアアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出する。抽出液を減圧濃縮して得られる残渣66mgを薄層クロマトグラフィー（シリカゲル；クロロホルム：メタノール＝19：1）により分離精製するとmp 38～140℃の3, 4-ジメトキシ-10-ヒドロキシ-6-メチル-5, 6, 7, 8, 13, 14-ヘキサヒドロシベンゾ〔c, g〕アゼシン23mg〔塩酸塩, mp 241.5～242.5℃（分解）〕が得られる。

※図面の簡単な説明

各化合物の番号および記号は、明細書の特許請求の範囲および発明の詳細な説明に示した化合物の番号および記号に対応する。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

図 面

